

学位授与番号	医博甲第1311号
学位授与年月日	平成10年3月25日
氏名	古川健治
学位論文題目	本態性高血圧症モデル動物血管で発現異常を示す新しい遺伝子の分離

論文審査委員	主査教授馬淵宏
	副査教授小林健一
	教授松田保

内容の要旨及び審査の結果の要旨

我が国における高血圧患者の約90％は本態性高血圧症に分類される。本症は、昇圧遺伝子・降圧遺伝子・環境応答性血圧調節遺伝子などの異常により血圧調節のバランスが崩れた結果発症すると想定されているが、原因遺伝子の実体は未だ明らかでない。本研究で著者は、ヒト本態性高血圧の発症及び本症に伴う血管傷害進展に関与する遺伝素因の実体解明を目的として、種々の病的状態に伴って発現が増大または低下する遺伝子を発見するのに有用な方法である蛍光ディファレンシャルディスプレイ法を用い、本症のモデル動物である高血圧自然発症ラットで発現異常を示す遺伝子の分離を行った。まず、高血圧発症前期と考えられる6週令の高血圧自然発症ラットおよびその重症型である脳卒中易発症性高血圧自然発症ラットとそれらの正常親株であるウィスター京都ラットの大動脈より分離した全RNAを蛍光ディファレンシャルディスプレイ法で分析し、高血圧ラットと正常ラットでシグナル強度が異なるcDNA断片を15種分離した。つぎに、当該cDNA断片をクローン化の後、それをプローブとして大動脈RNAのノーザンブロット分析を行った結果、少なくとも2種につき高血圧ラットでの発現異常が確認された。一つは高血圧ラットの大動脈で過剰発現しており、A230と名付けた。もう一つは高血圧ラットで発現が低下しており、G53Wと名付けた。つぎに、RACE法でより鎖長の長いcDNAを分離し、塩基配列の決定を行った。その結果、A230cDNAはポリAを除いて1823個のヌクレオチドからなり、システインに富む379アミノ酸の分泌性蛋白をコードしていると推定された。A230遺伝子は、初期応答遺伝子の一種であるマウスcyr61とヌクレオチドで87.8%、アミノ酸で97.9%の一致が認められたことから、cyr61のラットホモログであると考えられた。G53WcDNAは、750塩基の配列が決定されたがん抑制遺伝子の一種と考えられるヒトdlg3遺伝子と相同性を示し、アミノ酸で67.3%、ヌクレオチドでは67.0%配列が一致した。G53W遺伝子がコードする蛋白は、細胞増殖制御や細胞接着に関係するとされるディスクラージファミリーが共通して有するDHR (discs-large homology region) 領域、SH3 (src homology3) 領域に相当する領域を含み、これらの領域で特に高い相同性を示した。したがって、A230遺伝子の過剰発現とG53W遺伝子の発現低下はともに血管細胞の増殖を促進する方向に働き、前者は細胞遊走の促進、後者は細胞接着の減弱も招くと推察された。

以上、本研究は、高血圧及び本症に伴う血管障害の発生や進展に関係しうると考えられる新しい遺伝子を分離した点で、血管細胞学ならびに高血圧学に寄与し学位に値すると評価された。